



## PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BI1329-BE8586	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01546	Date du dépôt international (jour/mois/année) 06/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 10/06/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12Q1/00		
Déposant GRASA, Jean-Pierre		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorité</p> <p>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</p>		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 23/12/2000	Date d'achèvement du présent rapport 06.09.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Cuendet, P N° de téléphone +49 89 2399 8690 	

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

1-19                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-29                      version initiale

**Dessins, feuilles:**

1/7-7/7                      version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01546

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n<sup>os</sup> :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-29
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-29
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-29
	Non : Revendications

- 2. Citations et explications**  
**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

1). **Préambule**

Le dispositif du biocapteur électrochimique/de la pastille de biocapteur électrochimique permet la mise en place sans cuve de réception d'une goutte de solution liquide/permets une mesure électrique de cette goutte maintenue et retenue par capillarité; le dispositif du biocapteur/de la pastille de biocapteur comprend une composition réactive apte à être placée au contact de la goutte de solution liquide.

2). **Point V.2.**

Les moyens selon les revendications 1/19, en particulier la chambre de réactif avec face de contact et l'organe de retenue en regard de la face de contact à une distance telle que définie dans la revendication 1/19, ne semblent pas être décrits dans les documents cités dans le rapport de recherche; notamment pas pour le capteur électrochimique selon D1: US-A-5,437,99; le capteur selon D1 est à usage unique et ne comprend pas de chambre de réactif.

Les avantages du biocapteur/de la pastille de biocapteur tels qu'indiqués à la p.4, premier paragraphe (dosage avec volume faible, mise en place et nettoyage simples) ne semblent pas être évidents au vu des capteurs à usage unique selon D1 et des capteurs à cuve pour la solution liquide selon les autres documents cités dans le rapport de recherche (D2-D6).

3). **Point VIII.**

Au vu de ce qui précède, il apparaît bien que la pastille revendiquée est une pastille pour le biocapteur selon la revendication 1. Notons également que le capteur à usage unique selon D1 ne semble pas faire partie de l'art antérieur le plus proche.

## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>BI1329-BE8586</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 01546</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>06/06/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>10/06/1999</b>
Déposant  <b>GRASA, Jean-Pierre</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

## 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☒ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☒ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

2

☐ Aucune des figures n'est à publier.

## Cadre III TEXTE DE L'ABREGE (suite du point 5 de la première feuille)

L'invention concerne un biocapteur électrochimique comprenant une première électrode (7) située dans une pastille (6). La pastille (6) peut être insérée dans un bâti (2) comprenant; une seconde électrode (27) en vis-à-vis de la première électrode (7) et des moyens (11, 12) de réception et de rétention de la pastille (6). Sur la première électrode est déposé une solution de liquide réactif maintenue et protégée par une membrane semi-perméable (9) qui est fixée à la première électrode (7) au moyen d'un joint torique (21). En mode de mesure la pastille (6) contenant la solution de liquide réactif est insérée dans le bâti (2) et une goutte d'échantillon est déposée sur la membrane semi-perméable (9). Par capillarité, l'échantillon liquide met en contact électrique les deux électrodes (7, 27) permettant ainsi une mesure électrochimique.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C12Q1/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 G01N C12Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 437 999 A (DIEBOLD ERIC R ET AL) 1 août 1995 (1995-08-01) colonne 8, ligne 15 - ligne 60 colonne 13, ligne 9 - ligne 26 ---	1-11
A	US 5 711 862 A (ENDO HIDEKI ET AL) 27 janvier 1998 (1998-01-27) figure 5 colonne 2, ligne 47 - ligne 64 colonne 4, ligne 27 - ligne 65 ---	19-29
A	EP 0 600 607 A (NAKANO VINEGAR CO LTD) 8 juin 1994 (1994-06-08) ---	
A	US 5 208 147 A (KAGENOW HENRIK ET AL) 4 mai 1993 (1993-05-04) ---	
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Muñoz, M

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 90 00738 A (MARKWELL MEDICAL INST INC) 25 janvier 1990 (1990-01-25)	
A	EP 0 546 536 A (KYOTO DAIICHI KAGAKU KK) 16 juin 1993 (1993-06-16)	



Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5437999	A	01-08-1995	CA 2183865 A EP 0753051 A JP 9509740 T WO 9522597 A	24-08-1995 15-01-1997 30-09-1997 24-08-1995
US 5711862	A	27-01-1998	JP 8247987 A	27-09-1996
EP 0600607	A	08-06-1994	JP 2974551 B JP 7020089 A JP 6300734 A US 5726565 A US 5909114 A	10-11-1999 24-01-1995 28-10-1994 10-03-1998 01-06-1999
US 5208147	A	04-05-1993	US 5114859 A	19-05-1992
WO 9000738	A	25-01-1990	US 4994167 A AU 3970089 A CA 1299653 A EP 0423225 A JP 3505783 T	19-02-1991 05-02-1990 28-04-1992 24-04-1991 12-12-1991
EP 0546536	A	16-06-1993	JP 5164724 A DE 69222272 D DE 69222272 T US 5354447 A	29-06-1993 23-10-1997 19-03-1998 11-10-1994

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 12 mars 2001 (12.03.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01546	Référence du dossier du déposant ou du mandataire B11329-BE8586
Date du dépôt international (jour/mois/année) 06 juin 2000 (06.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 10 juin 1999 (10.06.99)
Déposant GRASA, Jean-Pierre	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

23 décembre 2000 (23.12.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse  no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé  Henrik Nyberg  no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

PCT

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA  
COMMUNICATION DE LA DEMANDE  
INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

CABINET BARRE LAFORGUE & ASSOCIES  
95, rue des Amidonniers  
F-31000 Toulouse  
FRANCE

12 JAN. 2001

Date d'expédition (jour/mois/année) 21 décembre 2000 (21.12.00)		AVIS IMPORTANT	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire BI1329-BE8586			
Demande internationale no PCT/FR00/01546	Date du dépôt international (jour/mois/année) 06 juin 2000 (06.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 10 juin 1999 (10.06.99)	
Déposant GRASA, Jean-Pierre			

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:  
AG,AU,DZ,KP,KR,MZ,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:  
AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW  
La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le 21 décembre 2000 (21.12.00) sous le numéro WO 00/77240

**RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)**

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la **demande d'examen préliminaire international** doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

**RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))**

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé J. Zahra no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

109/009,259

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference BI1329-BE8586	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01546	International filing date (day/month/year) 06 June 2000 (06.06.00)	Priority date (day/month/year) 10 June 1999 (10.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12Q 1/00		
Applicant GRASA, Jean-Pierre		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

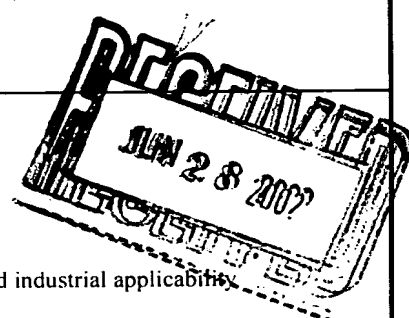
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application



Date of submission of the demand 23 December 2000 (23.12.00)	Date of completion of this report 06 September 2001 (06.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☒ the international application as originally filed.

☐ the description. pages 1-19 . as originally filed.

pages \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

pages \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

pages \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

☐ the claims. Nos. 1-29 . as originally filed.

Nos. \_\_\_\_\_ . as amended under Article 19.

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

☐ the drawings. sheets/fig 1/7-7/7 . as originally filed.

sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the demand.

sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description. pages \_\_\_\_\_

☐ the claims. Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings. sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-29	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-29	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-29	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Preamble**

The electrochemical biosensor/electrochemical biosensor chip device enables a drop of liquid solution to be placed without a receiving cell and enables an electrical measurement of said drop, which is held and maintained by capillarity, to be performed; the biosensor/biosensor chip device includes a reactive composition capable of being placed in contact with the liquid solution drop.

2. The means according to Claims 1 and 19, in particular the reaction chamber with a contact surface and the holding member opposite the contact surface at a distance as defined in Claims 1 and 19, do not appear to be described in the documents cited in the search report; this is particularly true for the electrochemical sensor according to D1: US-A-5 437 999; the sensor according to D1 has a single use and does not include a reaction chamber.

The advantages of the biosensor/biosensor chip as indicated on page 4, first paragraph (low volumetric measurement, simple placement and cleaning) do not appear to be obvious from the single-use sensors

according to D1 and the sensors having a cell for the liquid solution according to the other documents cited in the search report (D2-D6).

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

In view of the above, it indeed appears that the chip claimed is a biosensor chip according to Claim 1. It should also be noted that the single-use sensor according to D1 does not appear to be the closest prior art.



(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 décembre 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 00/77240 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: C12Q 1/00

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/01546

(22) Date de dépôt international: 6 juin 2000 (06.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/07337 10 juin 1999 (10.06.1999) FR

(71) Déposant et

(72) Inventeur: GRASA, Jean-Pierre [FR/FR]; 12, rue Emile  
Zola, F-78280 Guyancourt (FR).

(74) Mandataire: CABINET BARRE LAFORGUE &  
ASSOCIES; 95, rue des Amidonniers, F-31000 Toulouse  
(FR).

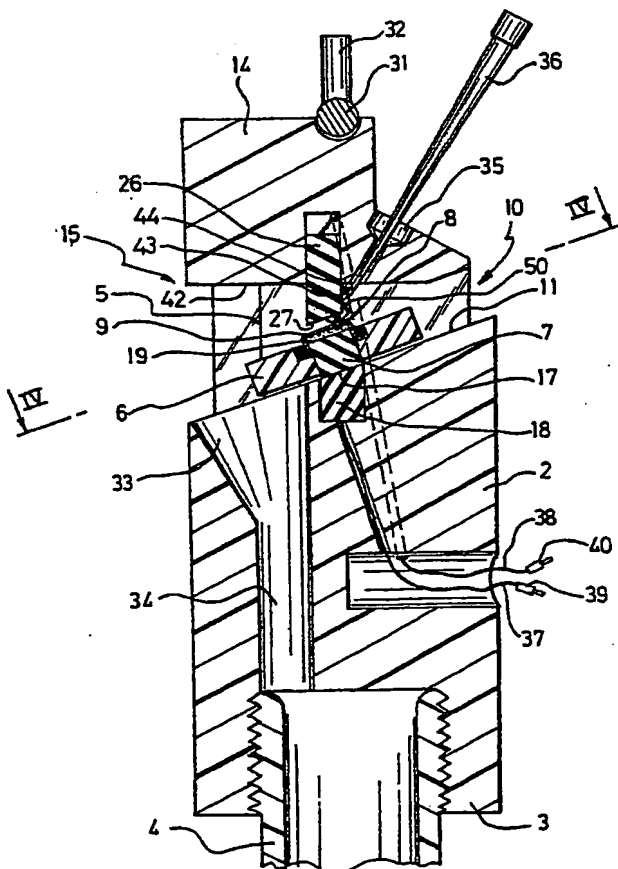
(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,  
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ELECTROCHEMICAL BIOSENSOR AND CHIP FOR SUCH A BIOSENSOR

(54) Titre: BIOCAPTEUR ELECTROCHIMIQUE ET PASTILLE POUR UN TEL BIOCAPTEUR



(57) Abstract: The invention concerns an electrochemical biosensor comprising a first electrode (7) located in a chip (6). The chip (6) can be inserted in a mount (2) comprising: a second electrode (27) opposite the first electrode (7) and means (11, 12) for receiving and retaining the chip (6). On the first electrode is deposited a reactive liquid solution maintained and protected by a semi-permeable membrane (9) which is attached to the first electrode (7) by a ring type joint (21). In measuring mode the chip (6) containing the reactive liquid solution is inserted in the mount (2) and a drop of sample is deposited on the membrane (9). By capillary action, the liquid sample electrically contacts the two electrodes (7, 27) thereby enabling an electrochemical measurement.

(57) Abrégé: L'invention concerne un biocapteur électrochimique comprenant une première électrode (7) située dans une pastille (6). La pastille (6) peut être insérée dans un bâti (2) comprenant; une seconde électrode (27) en vis-à-vis de la première électrode (7) et des moyens (11, 12) de réception et de rétention de la pastille (6). Sur la première électrode est déposée une solution de liquide réactif maintenue et protégée par une membrane semi-perméable (9) qui est fixée à la première électrode (7) au moyen d'un joint torique (21). En mode de mesure la pastille (6) contenant la solution de liquide réactif est insérée dans le bâti (2) et une goutte d'échantillon est déposée sur la membrane semi-perméable (9). Par capillarité, l'échantillon liquide met en contact électrique les deux électrodes (7, 27) permettant ainsi une mesure électrochimique.

WO 00/77240 A1



MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée:**

— Avec rapport de recherche internationale.

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

## BIOCAPTEUR ELECTROCHIMIQUE ET PASTILLE POUR UN TEL BIOCAPTEUR

L'invention concerne un biocapteur électrochimique de  
5 mesure de la concentration d'un composé dans une dose échantillon d'une solution  
liquide.

Le principe et l'intérêt des biocapteurs sont connus depuis  
longtemps (cf. par exemple la publication "BIOCAPTEURS : REVE OU REALITE  
INDUSTRIELLE ?", Maurice Comtat et Alain Bergel, BIOFUTUR 171, octobre  
10 1997 p 33). Néanmoins, leurs applications pratiques restent limitées compte tenu de  
leur difficulté de mise en œuvre.

En particulier le problème se pose du dosage, de la mise en  
place et du renouvellement de la composition biochimique réactive (notamment  
formée d'une enzyme telle que la glucose oxydase) spécifique du composé dont on  
15 veut mesurer la concentration.

Dans les appareils connus tels que ceux commercialisés par  
INCELTECH FRANCE (Toulouse, France) sous la dénomination MICROZYM-L  
®, le biocapteur comprend une colonne dont l'âme forme une première électrode  
débouchant, à l'extrémité de la colonne dans une chambre de réactif creuse dans  
20 laquelle une quantité de solution réactive enzymatique est versée par le  
manipulateur. La chambre est ensuite refermée par une membrane semi-perméable  
coiffant l'extrémité de la colonne et maintenue par un joint torique.

Une deuxième électrode entoure la colonne à distance du joint  
torique. La composition liquide est versée sur la membrane, l'extrémité de la  
25 colonne étant placée vers le haut. Le contact électrique est établi entre les deux  
électrodes via la solution réactive et la solution liquide échantillon qui s'écoule entre  
la membrane et la deuxième électrode.

Ces appareils nécessitent un grand volume de solution liquide  
à doser. Certains dispositifs ou appareils connus présentent une cellule de réaction  
30 comprenant un puits ou cuve de réception d'une dose de solution liquide. Dans ce  
cas, les puits doivent être changés à chaque dosage, ce qui est coûteux et implique  
des manipulations longues.

En outre, dans ces appareils, le changement de la composition réactive est long (plus de 10 minutes de manipulations) et délicat. De surcroît, les manipulations requises, relativement précises, sont possibles en laboratoire mais ne peuvent pas être envisagées dans un environnement hors laboratoires (industriel, agricole ....).

Egalement, ces appareils ne permettent pas la mesure de la concentration de différents composés, sauf à être équipés de plusieurs biocapteurs, un pour chaque composé à mesurer. Mais, dans tous les cas, la mise en œuvre d'un biocapteur pour chaque composé est longue et délicate.

Une autre conséquence de cette difficulté de mise en place est le fait que la qualité de la manipulation peut influencer la reproductibilité et la fiabilité des mesures effectuées.

Une des solutions envisagées pour pallier ces problèmes consiste à immobiliser la composition réactive enzymatique sur une électrode ou sur la membrane semi-perméable. Néanmoins, les techniques d'immobilisation sont très difficiles à mettre en œuvre. Parmi celles-ci, on peut citer : l'adsorption de l'enzyme sur un support de type colladion, collagène, cellulose, carbone, gel de silice .... ; l'inclusion de l'enzyme dans un gel ou une pâte carbonée ou une encre carbonée ; la fixation par liaison covalente de l'enzyme sur un support préalablement activé.

Toutes les solutions envisagées s'avèrent être complexes et coûteuses à la fabrication et à l'utilisation.

Par ailleurs, il est à noter que le coût important des compositions réactives (classiquement de l'ordre de 80 FF pour une dose de 4 µl de glucose oxydase) impose de pouvoir conserver la même composition réactive tant qu'elle n'est pas dégradée. Or, les compositions biochimiques réactives -notamment enzymatiques- sont relativement fragiles et instables.

L'invention vise donc à pallier l'ensemble de ces inconvénients en proposant un biocapteur électrochimique dans lequel la mesure peut être faite avec un volume faible de solution liquide, notamment une seule goutte, et dont l'utilisation est simple, rapide et peu coûteuse.

L'invention vise en particulier à proposer un biocapteur exempt de cellule de réaction en forme de puits ou cuve de réception de la solution

liquide. L'invention vise aussi à proposer un biocapteur permettant d'effectuer des mesures successives rapidement, à moindre coût, en minimisant les temps morts entre deux mesures et les coûts unitaires de chaque mesure.

Par ailleurs, l'invention vise aussi à proposer un biocapteur  
5 dans lequel la mise en place de la composition réactive est extrêmement simple et rapide.

L'invention vise aussi à proposer un biocapteur permettant un changement rapide de composition réactive, par exemple pour la mesure de la concentration de différents composés successivement.

10 L'invention vise aussi à proposer un biocapteur fournissant des résultats fiables, y compris dans des environnements hors laboratoires (industrie, agriculture ...).

L'invention vise de surcroît à proposer un tel biocapteur qui soit de coût réduit tant à la fabrication qu'à l'utilisation.

15 L'invention vise ainsi à proposer un biocapteur permettant de satisfaire de nombreuses applications dans lesquelles les appareils connus ne peuvent pas être exploités en raison de la nature ou du nombre des composés dont la concentration peut être mesurée et/ou du défaut de fiabilité des résultats et/ou des problèmes d'utilisation et de mise en œuvre et/ou d'un coût trop élevé de ces  
20 appareils connus.

Pour ce faire, l'invention concerne un biocapteur électrochimique de mesure de la concentration d'un composé dans une solution liquide, comprenant :

25 . une chambre de réactif adaptée pour renfermer une quantité de composition biochimique, dite composition réactive, et présentant une face externe libre, dite face de contact, apte à être placée au contact de la solution liquide qui est ainsi elle-même en contact avec la composition réactive,

30 . une première et une deuxième électrodes adaptées pour être électriquement reliées à la solution liquide et permettre une mesure électrique entre elles,

caractérisé en ce qu'il comprend, en regard de la face de contact, un organe de retenue, la forme de cet organe de retenue et la distance entre la face de contact et

l'organe de retenue étant adaptées pour qu'une goutte de solution liquide placée entre la face de contact et cet organe de retenue soit retenue et maintenue entre eux par capillarité. La solution liquide à analyser étant formée d'une goutte retenue par capillarité, on peut réaliser des dosages sur des solutions disponibles en faible volume, on réalise une économie sur la quantité de solution liquide nécessaire à la mesure, et les manipulations de mise en place et de nettoyage sont extrêmement simples et rapides. Par exemple, le nettoyage peut être réalisé simplement manuellement à l'aide d'un absorbant ou à l'air comprimé.

Avantageusement et selon l'invention, le biocapteur est caractérisé en ce que la première électrode est électriquement reliée à la chambre de réactif, à l'opposé de la face de contact, et en ce que la deuxième électrode est adaptée pour être électriquement reliée avec la goutte de solution liquide du côté de la face de contact. La deuxième électrode peut être adaptée pour être directement au contact de la goutte de solution liquide, ou, au contraire, être électriquement reliée à la goutte de solution liquide par au moins un élément intermédiaire électriquement conducteur (notamment un film ou canal de composition liquide conductrice et/ou la chambre de réactif elle-même).

Dans une variante selon l'invention, l'organe de retenue est formé de la deuxième électrode directement en contact avec la goutte de solution liquide, qui est alors interposée entre cette deuxième électrode et la face de contact de la chambre de réactif.

Dans une autre variante selon l'invention, le biocapteur est caractérisé en ce que l'organe de retenue est un organe spécifique distinct d'une électrode, et en ce que les deux électrodes sont électriquement reliées (directement ou indirectement) à la chambre de réactif.

De la sorte, une liaison électrique reste en permanence instaurée entre les deux électrodes via la chambre de réactif, évitant ainsi tout phénomène d'accumulation de charges (effets capacitif entre électrodes), et donc l'apparition d'un pic de décharge à la mise en place d'une goutte de solution liquide à analyser, nuisant à l'interprétation du signal.

Quoiqu'il en soit, avantageusement et selon l'invention, l'organe de retenue présente une face en regard de la face de contact. Ainsi, la

goutte est retenue entre deux faces. En variante, il est possible de prévoir que l'organe de retenue se présente en forme de pointe en regard de la face de contact.

Par ailleurs, avantageusement et selon l'invention, l'ensemble formé de l'organe de retenue et de la face de contact présente une face, orientée vers le haut, dite face de réception de la goutte de solution liquide. Il est à noter néanmoins que la goutte étant retenue par capillarité, il est aussi possible d'envisager en variante que les faces ou éléments (organe de retenue et face de contact) entre lesquels elle est placée prennent toute position par rapport à la verticale, et notamment soient horizontalement en regard de l'autre.

Avantageusement et selon l'invention, ladite face de réception présente un angle d'inclinaison par rapport à l'horizontale, qui est supérieur à  $0^\circ$  et inférieur à  $90^\circ$  -notamment de l'ordre de  $40^\circ$ -. Cette inclinaison est adaptée pour permettre l'écoulement par gravité du surplus de solution liquide ou de la goutte chassée après la mesure.

Dans une première variante, la face de réception est la face de l'organe de retenue. Dans une autre variante préférentielle, la face de réception est la face de contact de la chambre de réactif.

Avantageusement et selon l'invention, la distance entre l'organe de retenue et la face de contact est inférieure à 8 mm. Quoiqu'il en soit, on sait déterminer la distance entre deux organes permettant l'insertion et le maintien par capillarité entre eux d'une goutte de solution à analyser. Cette distance est liée en particulier aux valeurs relatives des tensions de surface des organes (organe de retenue et face de contact) et de la solution liquide.

Par ailleurs, l'invention concerne aussi un biocapteur électrochimique de mesure de la concentration d'un composé dans une dose d'une solution liquide, ce biocapteur comprenant :

- une première électrode,
- une chambre de réactif adaptée pour renfermer une quantité de composition biochimique liquide, dite composition réactive, et la placer au contact de la première électrode, et comportant une membrane semi-perméable refermant la chambre de réactif de façon à y retenir la composition réactive, cette membrane semi-perméable présentant une face externe libre, formant ladite face de

réception, apte à être placée au contact de la solution liquide séparée de la solution réactive par la membrane semi-perméable,

- une deuxième électrode disposée à distance de la membrane semi-perméable de façon à venir en contact avec la solution liquide placée contre la membrane semi-perméable,

caractérisé en ce qu'il comporte deux pièces distinctes :

- une pastille comprenant la première électrode, la chambre de réactif renfermant la composition réactive et la membrane semi-perméable,
- un bâti comprenant des moyens de réception d'une pastille, des moyens de connexion électrique, avec un circuit électrique extérieur, de la première électrode d'une pastille en place dans les moyens de réception, ce bâti portant la deuxième électrode à distance de la membrane semi-perméable d'une pastille en place dans les moyens de réception, et comprenant des moyens de liaison électrique de la deuxième électrode avec le circuit électrique extérieur.

La chambre de réactif préalablement dosée en composition réactive et incorporant la première électrode étant réalisée à l'avance et formée d'une pièce distincte du bâti qui est désignée dans tout le texte de façon générale par le terme "pastille", les manipulations et la mise en œuvre du biocapteur sont grandement facilitées et rapides. Le changement de composition réactive est quasiment instantané.

Avantageusement et selon l'invention, la face de réception d'une pastille en place dans les moyens de réception est orientée vers le haut et présente un angle d'inclinaison non nul par rapport à l'horizontale. Cette inclinaison est adaptée pour permettre l'écoulement par gravité du surplus de solution liquide vers le bas, sans que celle-ci ne vienne directement au contact de la première électrode ou de ses moyens de connexion électrique disposés sous la pastille. Avantageusement et selon l'invention, ledit angle d'inclinaison est compris entre  $0^{\circ}$  et  $90^{\circ}$  - notamment de l'ordre de  $40^{\circ}$  -. Cette inclinaison peut être obtenue par une inclinaison d'une face du bâti recevant la pastille et/ou par une forme spécifique donnée à la pastille (par exemple en forme de coin).

Avantageusement et selon l'invention, la deuxième électrode comprend une extrémité libre s'étendant à distance et en regard de ladite face de



réception de la membrane semi-perméable d'une pastille, et cette extrémité libre présente une face inclinée s'étendant au moins sensiblement parallèlement à la face de réception inclinée. Avantageusement et selon l'invention, la deuxième électrode présente une extrémité libre s'étendant à une distance de ladite face de réception de  
5 la membrane semi-perméable de la pastille, qui est adaptée pour retenir la goutte de solution liquide par capillarité -notamment inférieure à 8 mm-.

En outre, avantageusement et selon l'invention, le biocapteur est caractérisé en ce que la deuxième électrode s'étend au-dessus de la face de réception, et en saillie vers le bas par rapport à une face du bâti orientée vers le bas,  
10 de sorte que cette deuxième électrode présente au moins une face libre s'étendant vers le bas et orientée vers l'amont par rapport à l'inclinaison de la face de réception de la pastille, et en ce qu'il comprend un puits d'alimentation en solution liquide débouchant immédiatement à l'amont et en regard de la face libre de la deuxième électrode, de sorte que la solution liquide est alimentée et déposée sur cette face  
15 libre pour s'écouler vers le bas le long de la deuxième électrode jusqu'à venir dans l'interstice séparant la deuxième électrode et la face de réception inclinée.

Avantageusement et selon l'invention, le biocapteur est aussi caractérisé en ce que les moyens de réception d'une pastille comprennent un pan incliné orienté vers le haut (de façon à supporter une pastille placée sur ce pan  
20 incliné), et des moyens formant une butée de réception d'une pastille en position basse extrême sur le pan incliné, en ce que lesdits moyens de connexion électrique comportent un plot de contact électrique débouchant du pan incliné et adapté pour venir en liaison électrique avec une portion conductrice inférieure de la pastille en place et en butée sur le pan incliné, cette portion conductrice étant elle-même en  
25 liaison électrique avec la première électrode, et en ce que le bâti comprend un étrier portant la deuxième électrode au-dessus, en regard et à distance de ladite face de réception de la membrane semi-perméable d'une pastille en place et en butée sur le pan incliné. Avantageusement et selon l'invention, le biocapteur comprend des moyens pour plaquer la pastille contre le pan incliné. Avantageusement et selon  
30 l'invention, le bâti comprend un orifice de récupération de la solution liquide disposé de façon à pouvoir récupérer la solution liquide s'écoulant de la face de réception - notamment ménagé en partie inférieure du pan incliné - après la mesure

et communiquant avec une extrémité inférieure du bâti. Avantageusement et selon l'invention, le biocapteur comprend des moyens de montage du bâti sur un récipient de récupération de la solution liquide.

L'invention vise aussi à proposer une pastille pour un  
5 biocapteur selon l'invention. A ce titre, l'invention vise à proposer un conditionnement fiable, de faible coût, facile à manipuler, pour une dose de composition biochimique liquide réactive – notamment une solution enzymatique – destinée à un biocapteur.

Pour ce faire, l'invention s'étend à une pastille de biocapteur  
10 électrochimique de mesure de la concentration d'un composé dans une solution liquide, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- une chambre de réactif renfermant une quantité de composition biochimique liquide, dite composition réactive, et comportant une membrane semi-perméable refermant la chambre de réactif de façon à y retenir la  
15 composition réactive, cette membrane semi-perméable présentant une face externe libre, dite face de réception, apte à recevoir une goutte de solution liquide séparée de la solution réactive par la membrane semi-perméable,

- une électrode, dite première électrode, placée au contact électrique de la composition réactive contenue dans la chambre de réactif, et des  
20 moyens de connexion électrique de cette première électrode avec un circuit électrique extérieur à la pastille.

L'invention concerne aussi une pastille adaptée pour être utilisée avec un biocapteur selon l'invention. La pastille selon l'invention est  
simultanément un conditionnement consommable de composition réactive et un  
25 support pour la première électrode, qui peut être aussi bien une anode qu'une cathode, la deuxième électrode étant alors une cathode ou, respectivement, une anode.

Avantageusement et selon l'invention, la première électrode présente une extrémité débouchant dans la chambre de réactif à l'opposé d'une  
30 portion de la membrane semi-perméable formant ladite face de réception. Avantageusement et selon l'invention, la première électrode forme un fond de la chambre de réactif refermée, à l'opposé de ce fond, par la membrane semi-

perméable. Avantageusement et selon l'invention, la chambre de réactif est délimitée par le fond formé par la première électrode et par la membrane semi-perméable s'étendant à partir du fond et au-dessus du fond. Avantageusement et selon l'invention, la pastille présente une gorge en creux autour du fond formé par la première électrode, cette gorge étant adaptée pour recevoir un joint périphérique bloquant la membrane semi-perméable autour et au-dessus de ce fond. Avantageusement et selon l'invention, la première électrode s'étend de façon à présenter une portion débouchant à l'extérieur de la pastille pour former des moyens de connexion électrique avec un circuit électrique extérieur. Avantageusement et selon l'invention, la pastille comprend un corps de matière synthétique électriquement isolante en forme générale de plaquette, et la première électrode traverse l'épaisseur de ce corps. En variante, la première électrode peut être reliée à un fil conducteur débouchant lui-même à l'extérieur de la pastille et adapté pour pouvoir être connecté au circuit électrique extérieur.

Avantageusement et selon l'invention, la pastille est en forme générale de disque. Une pastille selon l'invention présente avantageusement une épaisseur comprise entre 2 mm et 10 mm – notamment de l'ordre de 4 mm – et une dimension en longueur (ou diamètre) comprise entre 5 mm et 50 mm – notamment de l'ordre de 20 mm -. Avantageusement et selon l'invention, la première électrode présente une dimension radiale moyenne comprise entre 1 mm et 10 mm – notamment de l'ordre de 4 mm -.

Plus particulièrement et avantageusement, dans un biocapteur et une pastille selon l'invention, la composition réactive est une solution aqueuse enzymatique, et les électrodes sont du type à détection ampérométrique (anode et cathode). Lorsque la composition réactive est une solution enzymatique incorporant une enzyme déshydrogénase avec un couple associé au couple  $\text{Fe}^{++}/\text{Fe}^{+++}$ , la première électrode est une anode. L'invention s'étend néanmoins aussi à toute autre composition biochimique réactive, liquide ou non, compatible avec un biocapteur de type électrochimique à deux électrodes.

L'invention concerne aussi un biocapteur et une pastille caractérisés en combinaison par tout ou partie des caractéristiques mentionnées ci-dessus ou ci-après.

L'invention permet une manipulation aisée de la solution liquide à doser et du conditionnement (pastille) de la composition réactive et facilite grandement la mise en œuvre et le renouvellement des doses de solution liquide à doser et de composition réactive, qui sont des opérations instantanées. De surcroît, la composition réactive est protégée de l'environnement extérieur et peut être conservée, stockée et réutilisée selon le composé dont la concentration est mesurée. L'invention peut aussi être mise en œuvre et utilisée dans des environnements quelconques sans précautions particulières (industrie, exploitation agricole, terrain de sport ou en extérieur ...) de façon simple et permet d'obtenir des résultats fiables. Elle est en outre très simple et peu coûteuse à fabriquer.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante qui se réfère aux figures annexées dans lesquelles :

- la figure 1 est une vue schématique en perspective d'un biocapteur selon un premier mode de réalisation préférentiel l'invention,
- la figure 2 est une vue schématique en section par un plan vertical axial médian du biocapteur de la figure 1,
- la figure 3 est une vue schématique de gauche du biocapteur de la figure 2,
- la figure 4 est une vue schématique en section selon la ligne IV-IV de la figure 2,
- la figure 5 est une vue schématique en perspective d'une pastille selon un premier mode de réalisation de l'invention,
- les figures 6a, 6b, 6c illustrent schématiquement en section par un plan vertical axial médian trois étapes successives de la fabrication de la pastille de la figure 5,
- la figure 7 est une vue schématique en section par un plan vertical axial médian d'une pastille selon un deuxième mode de réalisation de l'invention,
- la figure 8 est une vue schématique en section éclatée par un plan vertical axial médian illustrant les éléments constitutifs d'une pastille selon le deuxième mode de réalisation de l'invention,

les figures 9, 10 et 11 sont des schémas partiels en section par un plan vertical axial médian illustrant trois autres modes de réalisation d'un biocapteur selon l'invention.

Le biocapteur 1 électrochimique selon l'invention représenté sur les figures 1 à 4, comprend un bâti 2 en matière synthétique électriquement isolante de forme générale globalement cylindrique de révolution à axe vertical, destiné à être monté par son extrémité inférieure 3 taraudée sur une extrémité supérieure 4 filetée d'un récipient tel qu'une bouteille destinée à recueillir des doses échantillons de solution liquide après analyse dans le biocapteur 1.

Le biocapteur 1 comprend une zone d'analyse 5 dans laquelle les doses de solution liquide à analyser peuvent être introduites. La zone d'analyse 5 incorpore les différents dispositifs permettant de réaliser les mesures de concentration dans la solution liquide et définit un compartiment de réception d'une pastille 6 formée d'une pièce distincte du bâti 2, et amovible par rapport au bâti 2.

Cette pastille 6 comprend une première électrode 7, une chambre de réactif 8 refermant une quantité prédéterminée de composition biochimique liquide, dite composition réactive, telle qu'une solution enzymatique, cette chambre de réactif 8 étant refermée par une membrane semi-perméable 9 de sorte que la composition réactive est retenue à l'intérieur de la chambre de réactif 8 et reste au contact de la première électrode 7.

Le compartiment de réception de la pastille 6 comprend une fente d'introduction 10 latérale ménagée dans le bâti 2, un pan incliné 11 orienté vers le haut et s'étendant à partir de la fente 10 radialement vers le bas selon un angle d'inclinaison non nul qui est supérieur à  $0^\circ$  et inférieur ou égal à  $90^\circ$  - notamment de l'ordre de  $40^\circ$  - par rapport à l'horizontale et, à l'opposé de la fente 10 d'introduction, des moyens 12 formant une butée de réception de la pastille 6 en position basse extrême sur le pan incliné 11. Dans le mode de réalisation représenté, ces moyens 12 formant une butée sont constitués de deux montants latéraux 13 prolongeant le pan incliné 11 vers le haut de chaque côté et formant, avec une tête d'extrémité supérieure 14 du bâti 2, un étrier 15 qui vient coiffer le pan incliné 11 refermant le compartiment de réception de la pastille 6 et la zone d'analyse 5. Comme on le voit figure 4, les deux montants latéraux 13 présentent une forme

adaptée pour recevoir entre eux une pastille 6 placée sur le pan incliné 11 tout en la bloquant en butée en position extrême inférieure sur le pan incliné 11.

La pastille 6 comprend un corps 16 en matière synthétique isolante de l'électricité, en forme générale de plaquette et de tronçon de cylindre de révolution de faible épaisseur, c'est-à-dire en forme générale de disque. Ce corps 16 est traversé dans son épaisseur axialement par la première électrode 7 qui est formée d'un matériau électriquement conducteur mais résistant à l'électrolyse. L'extrémité inférieure 17 de la première électrode 7 débouche à l'extérieur de la face inférieure du corps 16 de la pastille 6, et s'étend légèrement en saillie par rapport à cette face inférieure, de façon à venir en contact électrique avec un plot de contact électrique 18 débouchant du pan incliné 11, lorsque la pastille 6 est en place, en butée 12 contre les montants latéraux 13 sur le pan incliné 11. L'extrémité supérieure 19 de la première électrode 7 forme le fond de la chambre de réactif 8 de la pastille 6. La composition réactive contenue dans cette chambre de réactif 8 est donc en contact avec la première électrode 7. La membrane semi-perméable 9 retient la composition réactive au-dessus de l'extrémité supérieure 19 de la première électrode 7, qu'elle vient coiffer. Sur les figures, les échelles relatives en épaisseur ne sont pas respectées, à des fins d'illustration. Ainsi, la chambre de réactif 8 est représentée beaucoup plus épaisse qu'elle ne l'est par rapport à l'épaisseur du corps 16 dans la réalité.

Un premier mode de réalisation d'une pastille 6 selon l'invention est représenté figures 2, 3, 4, 5, 6a à 6c. Dans ce premier mode de réalisation, une gorge 20 est ménagée en creux dans le corps 16 tout autour du fond 19 formé par la première électrode 7, de sorte que cette gorge 20 périphérique est apte à recevoir un joint périphérique 21 bloquant la membrane semi-perméable 9 autour et au-dessus du fond 19. Dans ce premier mode de réalisation, la chambre de réactif 8 est donc intégralement délimitée d'une part par l'extrémité supérieure de la première électrode 7 formant le fond 19, et d'autre part par la membrane semi-perméable 9 qui retient la composition réactive contre ce fond 19 et forme une poche la contenant, en étant bloquée par le joint périphérique 21 placé dans la gorge 20.

Comme on le voit figures 6a à 6c, pour fabriquer une telle pastille 6, on part du corps 16 dans lequel la première électrode 7 a été engagée, on dépose une quantité prédéterminée sous forme d'une goutte d'une composition réactive 22 (figure 6b) sur l'extrémité supérieure 19 de la première électrode 7, puis  
5 on place la membrane semi-perméable 9 au-dessus de cette goutte 22 en la bloquant par rapport à la première électrode 7 grâce au joint 21 engagé dans la gorge 20 (figure 6c).

Les figures 7 et 8 représentent un deuxième mode de réalisation de la pastille 6. Dans ce mode de réalisation, la face supérieure 41 du  
10 corps 16 de la pastille 6 est plane et vient affleurer l'extrémité supérieure 19 de la première électrode 17. Une feuille d'adhésif double face 23 percée en son centre d'un perçage circulaire 24 de diamètre inférieur ou égal à celui de l'extrémité supérieure 19 de la première électrode 7, est collée sur le corps 16. Le perçage 24 est disposé au-dessus de l'extrémité supérieure 19 de la première électrode 7 et est  
15 centré sur cette extrémité supérieure 19. La membrane semi-perméable 9 est en forme de feuille, collée elle-même par dessus la feuille d'adhésif double face 23, de sorte que la membrane semi-perméable 9 referme le perçage 24 qui définit ainsi le volume de la chambre de réactif 8 dans lequel la composition réactive est placée. Pour fabriquer cette pastille, on colle une feuille d'adhésif 23 au-dessus de la  
20 membrane semi-perméable 9, puis on dépose une goutte 22 de composition réactive dans le perçage 24, puis on présente le corps 16 doté de la première électrode 7 renversé avec l'extrémité 19 et la face 41 orientées vers le bas, pour le coller sur la feuille d'adhésif 23, ce qui referme le perçage 24. Il suffit ensuite de renverser l'ensemble ainsi formé pour obtenir la pastille 6 de la figure 7. A la place d'une  
25 feuille autoadhésive 23, on peut également utiliser une feuille de matière synthétique d'épaisseur prédéterminée collée sur la membrane semi-perméable 9 et sur le corps 16 par une colle appropriée, par exemple de type cyanocrylate.

Dans les deux modes de réalisation représentés, la pastille 6 présente une face externe libre, dite face de réception 25, au moins sensiblement  
30 plane s'étendant globalement parallèlement au fond 19 formé par l'extrémité supérieure de la première électrode 7, et au corps 16, et cette face de réception 25 est adaptée pour recevoir une goutte 50 de solution liquide à analyser, cette goutte

de solution liquide étant séparée de la composition réactive incluse dans la chambre de réactif 8 par la membrane semi-perméable 9. La face de réception 25 est donc aussi une face de contact, c'est-à-dire qu'elle vient au contact de la solution liquide à analyser. Néanmoins, les échanges ioniques et électroniques à travers la membrane  
5 semi-perméable 9 sont possibles, de sorte qu'une réaction d'oxydoréduction se produit, en fonction de la concentration du composé correspondant à l'agent biochimique enzymatique contenu dans la composition réactive.

L'étrier 15 du biocapteur porte également une deuxième électrode 26 disposée à distance de la membrane semi-perméable 9 de façon à venir  
10 en contact avec la goutte de solution liquide qui est placée sur la face de réception 25 de la membrane semi-perméable 9, et ce comme représenté figure 2. La deuxième électrode 26 est disposée au-dessus, en regard et à distance de la face de réception 25 d'une pastille 6 en place sur le pan incliné 11, et cette deuxième électrode 26 présente une extrémité libre 27 inférieure comprenant une face plane  
15 inclinée s'étendant au moins sensiblement parallèlement à la face de réception 25 qui est elle-même inclinée au moins sensiblement parallèlement au pan incliné 11, c'est-à-dire d'un angle compris entre  $0^\circ$  et  $90^\circ$ , de préférence entre  $10^\circ$  et  $75^\circ$  - notamment de l'ordre de  $40^\circ$  - par rapport à l'horizontale. La distance ménagée entre l'extrémité libre inférieure 27 de la deuxième électrode 26 et la face de réception 25  
20 de la membrane semi-perméable 9 de la pastille 6 est adaptée pour qu'une goutte 50 de solution liquide à analyser soit retenue par capillarité dans l'espace ménagé entre cette extrémité libre 27 et cette face de réception 25. Cette distance dépend donc en particulier du diamètre de la deuxième électrode 26 et de la face de réception 25 qui est de préférence compris entre 1 mm et 10 mm - notamment de l'ordre de 4 mm -,  
25 des tensions de surface de la face de réception 25 et de la face libre 27 de la deuxième électrode 26 de la viscosité (donc de la tension de surface) de la solution liquide à analyser, et de l'inclinaison de la face de réception 25. En pratique, avantageusement et selon l'invention, cette distance est inférieure à 8 mm, et supérieure à 1 mm.

30 Une pastille 6 selon l'invention a typiquement une épaisseur comprise entre 2 mm et 10 mm - notamment de l'ordre de 4 mm -, l'épaisseur de la chambre de réactif 8 étant inférieure à 1 mm, de l'ordre de quelques microns à



quelques dixièmes de millimètre. La pastille 6 a avantageusement une dimension en longueur (plus grande dimension perpendiculairement à l'épaisseur, c'est-à-dire dimension radiale, ou diamètre si elle est en forme de disque) comprise entre 5 mm et 50 mm – notamment de l'ordre de 20 mm -. La face libre d'extrémité 27 de la  
5 deuxième électrode 26 et la face de réception 25 présentent une dimension moyenne parallèlement au plan de la face de réception 25 (notamment un diamètre dans les modes de réalisation où ces faces sont circulaires) comprise entre 1 mm et 10 mm – notamment de l'ordre de 5 mm -. Les électrodes 7, 26 présentent une dimension radiale moyenne (diamètre s'il s'agit de cylindres de révolution) comprise entre 1  
10 mm et 10 mm – notamment de l'ordre de 4 mm -.

La première électrode 7 est de préférence de forme cylindrique de révolution, la face de réception 25 étant en forme générale de disque. De même, la deuxième électrode 26 est de préférence de forme cylindrique de révolution. Rien n'empêche néanmoins de prévoir, en variantes non représentées,  
15 d'autres formes de réalisation (par exemple électrodes 7, 26 prismatiques et face de réception 25 polygonale ...). De même, le corps 16 de la pastille 6 peut être non pas cylindrique, mais prismatique, ou même en forme de coin (avec deux bases non parallèles entre elles) de façon à former ou à participer à l'inclinaison de la face de réception 25 par rapport à l'horizontale (le pan incliné 11 étant moins incliné voire  
20 même non incliné).

Par ailleurs, le biocapteur 1 comprend un cavalier 28 métallique comprenant deux branches verticales 29 engagées dans des perçages verticaux correspondant ménagés à travers la tête 14 de l'étrier 15 de façon que les extrémités inférieures 30 de ces branches 29 viennent en appui contre le corps 16  
25 d'une pastille 6 en place sur le pan incliné 11. Le cavalier 28 applique donc, par l'effet de son poids, la pastille 6 contre le pan incliné 11, et la première électrode 7 en contact électrique avec le plot 18. Le cavalier 28 comprend une traverse supérieure 31 reliant les deux branches verticales 29, et dotée d'une extension verticale 32 de manœuvre permettant à l'utilisateur de soulever le cavalier 28 pour  
30 libérer la pastille 6. En variante non représentée, le cavalier 28 peut également être rappelé au contact de la pastille 6 par l'intermédiaire de moyens de rappel à ressort. Les extrémités libres inférieures 30 des branches 29 du cavalier 28 sont de

préférence biseautées de façon à s'étendre parallèlement au pan incliné 11 et au corps 16.

Le biocapteur 1 comprend en outre un orifice 33 de récupération de la solution liquide après analyse, et cet orifice 33 est ménagé en  
5 partie inférieure du pan incliné 11, de sorte que la solution liquide s'écoule dans l'orifice 33 naturellement par gravité à partir de la face de réception 25, sans venir au contact de la première électrode 7 ou du plot 18 de contact. Cet écoulement peut être provoqué par l'opérateur chassant la goutte (maintenue par capillarité) vers le  
bas, mécaniquement ou avec un jet d'air comprimé. Un élément absorbant (coton,  
10 tissu ...) peut aussi être utilisé. L'orifice 33 communique par l'intermédiaire d'un conduit vertical 34 avec l'extrémité inférieure 3 du bâti 2, de sorte que la composition liquide peut s'écouler dans le récipient de récupération sur lequel le biocapteur 1 est monté.

Par ailleurs, l'étrier 15 du biocapteur 1 comprend un puits  
15 d'alimentation 35 en solution liquide, par lequel l'extrémité d'une pipette 36 peut être introduite pour permettre la délivrance d'une dose de solution liquide à analyser correspondant à la goutte 50. Ce puits d'alimentation 35 débouche immédiatement à l'amont et en regard d'une face libre 43 verticale de la deuxième électrode 26, cette  
face libre 43 étant orientée vers l'amont par rapport à l'inclinaison de la face de  
20 réception 25 de la pastille 6, et donc par rapport au sens d'écoulement de la solution liquide sur cette face de réception 25.

La deuxième électrode 26 s'étend au-dessus et en regard de la face de réception 25. Elle est portée par l'étrier 15 du bâti 2 qui présente une face inférieure 42 libre orientée vers le bas, s'étendant au-dessus et à distance du pan  
25 incliné 11 pour former le compartiment de réception de la pastille 6. La deuxième électrode 26 s'étend en saillie vers le bas à partir de cette face inférieure 42 de l'étrier 15 de façon à présenter ladite face libre 43, contre laquelle l'extrémité 44 d'une pipette 36 engagée dans le puits d'alimentation 35 peut être placée pour y déposer une dose (goutte 50) de solution liquide. La goutte 50 de solution liquide  
30 ainsi déposée s'écoule vers le bas par gravité pour venir combler l'espace entre la deuxième électrode 26 et la face de réception 25, et elle y reste maintenue par capillarité. Si un surplus de solution liquide est déposé, ce dernier va s'écouler par

gravité vers le bas sur la pastille 6 inclinée, puis dans l'orifice 33 de récupération, et ce grâce à l'inclinaison de la face de réception 25 et de la pastille 6 qui est adaptée à cet effet.

Le plot de contact 18 et la deuxième électrode 26 sont reliés à un circuit électrique extérieur par un fil conducteur 37, respectivement 38, débouchant à l'extérieur du bâti 2. Chacun de ces fils 37, 38 est passé dans un conduit ménagé à travers le bâti 2 pour déboucher à l'extérieur du bâti 2. Chaque fil 37, 38 présente, à son extrémité libre extérieure, un connecteur 39, respectivement 40, pour sa connexion à un circuit électrique extérieur auquel est fourni le courant électrique correspondant à la mesure de concentration du composé chimique dans la solution liquide à analyser, notamment pour la mesure de l'intensité du courant électrique dans le cas d'électrodes 7, 26 du type ampèrométrique.

La première électrode 7 portée par une pastille 6 est reliée au fil 37 par l'intermédiaire du plot de contact 18 auquel le fil 37 est soudé. Par contre, le fil 38 de la deuxième électrode 26 est directement soudé sur cette deuxième électrode 26.

La membrane semi-perméable 9 utilisée dans une pastille 6 de l'invention, peut être une membrane semi-perméable en cellophane telle qu'une membrane de dialyse. Les électrodes 7, 26 peuvent être réalisées entièrement en or ou en platine, ou en alliage métallique revêtu d'or ou de platine, ou en tout autre matériau électriquement conducteur résistant à l'électrolyse.

La pastille 6 est immédiatement amovible par rapport au bâti 2 par simple manœuvre manuelle sans outil. Pour enlever une pastille 6 en place dans la zone d'analyse 5, il suffit en effet de soulever le cavalier 28 en tirant vers le haut sur l'extension 32 de manœuvre, et d'extraire la pastille 6 par la fente 10 en la faisant glisser vers le haut sur le pan incliné 11. Pour mettre en place une nouvelle pastille 6, on l'introduit dans la fente 10 jusqu'à ce qu'elle vienne en butée 12 inférieure contre les montants latéraux 13, puis on relâche le cavalier 28 dont les branches 29 viennent au contact du corps 16 de la pastille 6 en la plaquant sur le pan incliné 11. La pastille 6 est ainsi automatiquement précisément placée par rapport au plot de contact 18 et par rapport à la deuxième électrode 26. On peut

immédiatement injecter une goutte d'une dose de solution liquide à analyser avec une pipette 36 comme représenté figure 2.

Ce mode de réalisation de l'invention est notamment applicable avantageusement à la réalisation d'un biocapteur utilisable dans tous les cas où il est nécessaire de confiner une composition liquide biochimique réactive dans une chambre de réactif 8 séparée d'une solution liquide à analyser, par une membrane semi-perméable 9, une électrode étant en contact avec la composition liquide à analyser, tandis que l'autre électrode est en contact avec la solution réactive. L'invention est en particulier applicable pour les mesures de la concentration d'un composé chimique dans une solution liquide aqueuse d'origine naturelle ou artificielle, avec une composition réactive enzymatique. La valeur de la concentration est obtenue par la mesure du courant circulant entre les électrodes suite à la réaction chimique enzymatique d'oxydoréduction générée dans la solution liquide par la composition réactive enzymatique. On peut ainsi notamment mesurer précisément et rapidement les concentrations en glucose ou en lactate.

L'invention s'applique néanmoins tout aussi bien à la mesure de tout autre composé chimique, et notamment pour la détection et la mesure de concentrations de différents composés dans les vins, les substances agroalimentaires, les liquides physiologiques. Ainsi, l'invention peut faire l'objet de très nombreuses applications : dosage du glucose, du lactate, de l'urée, du cholestérol, ou d'autres métabolites (hormones, anti-corps ...), d'alcools ou des drogues illicites, et ce par prélèvement d'une solution liquide, sanguine ou autre d'un organisme humain ou animal ; dosage de composés tel que les sucres, les acides aminés, le glutamate, le lactate, ... dans les produits finis ou les procédés d'élaboration des produits agroalimentaires tels que le pain, le lait, les laitages, les vins, les bières ... ; mesure de la maturité des fruits ; mesure de la fraîcheur des poissons et des viandes ; détermination de la contamination bactérienne d'un produit agroalimentaire ; dosage d'agents toxiques dans les solutions liquides industrielles ou naturelles (pesticides, fongicides, nitrates, phénols, organochlorés ou organophosphorés, liants métalliques ; mesure de la demande biologique en oxygène, détection de la contamination organique des eaux ...).

Par ailleurs, l'invention peut faire l'objet de nombreuses variantes par rapport aux modes de réalisation décrits et représentés figures 1 à 8. En particulier, la forme, les dimensions, et le matériau constitutif du biocapteur 1 et des pastilles 6 peuvent varier dans une large mesure. Le bâti 2 peut être lui-même  
5 réalisé en une seule pièce moulée et/ou usinée, ou de préférence en plusieurs pièces moulées et/ou usinées assemblées les unes aux autres ultérieurement.

Comme on le voit figure 9, la pastille peut être formée d'une pastille 60 solide ou semi-solide de composition réactive immobilisée sous forme de gel, entièrement formée de la chambre de réactif 8, et qui peut être montée amovible  
10 dans un logement du bâti 2.

La variante de la figure 10 montre que le système peut aussi bien être renversé, avec la chambre de réactif formée de la pastille 60 et la première électrode 7 placées au-dessus, la deuxième électrode 26 étant placée en dessous, faisant office d'organe de retenue de la goutte 50, et présentant une face de  
15 réception 65 de la goutte 50.

Le système peut être aussi placé dans toute autre position.

Par ailleurs, comme on le voit figure 11, la goutte 50 peut être maintenue entre la chambre de réactif 8 et une pièce 70, distincte de la deuxième électrode 26 (et aussi bien sûr de la première électrode 7). Cette pièce 70 présente  
20 une face 71 en regard de la face libre 25 de contact de la chambre de réactif 8. La deuxième électrode 26 peut alors être adaptée pour venir au contact d'un canal 72 rempli d'eau ou de solution conductrice ménagé en creux dans la pastille 6 vers l'extérieur radialement à partir de la membrane 9. Ce canal 72 peut être  
suffisamment fin pour retenir l'eau ou la solution conductrice par capillarité. En  
25 variante non représentée, il peut être placé sur le côté de façon à s'étendre latéralement horizontalement même lorsque la face libre 25 de la chambre de réactif 8 et celle 71 de la pièce 70 sont inclinées.

Ces différentes variantes peuvent être combinées.

## REVENDEICATIONS

1/- Biocapteur électrochimique de mesure de la concentration d'un composé dans une solution liquide, comprenant :

une chambre de réactif (8) adaptée pour renfermer une quantité de composition biochimique, dite composition réactive, et présentant une face externe libre, dite face de contact (25), apte à être placée au contact de la solution liquide qui est ainsi elle-même en contact avec la composition réactive,

une première (7) et une deuxième (26) électrodes adaptées pour être électriquement reliées à la solution liquide et permettre une mesure électrique entre elles,

caractérisé en ce qu'il comprend, en regard de la face de contact (25), un organe de retenue (26, 70), la forme de cet organe de retenue (26, 70) et la distance entre la face de contact (25) et l'organe de retenue (26, 70) étant adaptées pour qu'une goutte (50) de solution liquide placée entre la face de contact (25) et cet organe de retenue (26, 70) soit retenue et maintenue entre eux par capillarité.

2/ - Biocapteur selon la revendication 1, caractérisé en ce que la première électrode (7) est électriquement reliée à la chambre de réactif (8), à l'opposé de la face de contact (25), et en ce que la deuxième électrode (26) est adaptée pour être électriquement reliée avec la goutte (50) de solution liquide du côté de la face de contact (25).

3/- Biocapteur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la deuxième électrode (26) est adaptée pour être directement au contact de la goutte (50) de solution liquide.

25 4/- Biocapteur selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la deuxième électrode est adaptée pour être électriquement reliée à la goutte (50) de solution liquide par au moins un élément intermédiaire électriquement conducteur.

5/ - Biocapteur selon l'une des revendications précédentes,  
30 caractérisé en ce que l'organe de retenue (26, 70) est formé de la deuxième électrode  
(26) directement en contact avec la goutte (50) de solution liquide.

6/ - Biocapteur selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'organe de retenue est un organe (70) spécifique distinct d'une électrode, et en ce que les deux électrodes (26, 7) sont électriquement reliées à la chambre de réactif (8).

5 7/ - Biocapteur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'organe de retenue (26, 70) présente une face (27, 71) en regard de la face de contact (25).

8/ - Biocapteur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'ensemble formé de l'organe de retenue (26, 70) et de la face  
10 de contact (25) présente une face, orientée vers le haut, dite face de réception (25, 65), et en ce que la face de réception (25, 65) présente un angle d'inclinaison par rapport à l'horizontale, qui est supérieur à 0° et inférieur à 90° -notamment de l'ordre de 40°-.

9/ - Biocapteur selon les revendications 7 et 8, caractérisé en  
15 ce que la face de réception est la face (65) de l'organe de retenue (26).

10/ - Biocapteur selon la revendication 8, caractérisé en ce que la face de réception est la face de contact (25) de la chambre de réactif (8).

11/ - Biocapteur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la distance entre l'organe de retenue (26, 70) et la face de  
20 contact (25) est inférieure à 8 mm.

12/ - Biocapteur selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la chambre de réactif (8) est adaptée pour renfermer une quantité de composition réactive liquide, et comporte une membrane semi-perméable (9) refermant la chambre de réactif (8) de façon à y retenir la composition réactive,  
25 cette membrane semi-perméable (9) présentant une face externe libre, formant ladite face de contact (25), apte à être placée au contact de la solution liquide séparée de la composition réactive par la membrane semi-perméable (9), caractérisé en ce qu'il comporte deux pièces distinctes :

- une pastille (6) comprenant la première électrode (7), la  
30 chambre de réactif (8) renfermant la composition réactive liquide, et la membrane semi-perméable (9),

- un bâti (2) comprenant des moyens (11, 12) de réception d'une pastille (6), des moyens (18, 37, 39) de connexion électrique, avec un circuit électrique extérieur, de la première électrode (7), d'une pastille (6) en place dans les moyens (11, 12) de réception, ce bâti (2) portant la deuxième électrode (26) à distance de la membrane semi-perméable (9) d'une pastille (6) en place dans les  
5 moyens (11, 12) de réception, et comprenant des moyens (38, 40) de liaison électrique de la deuxième électrode (26) avec le circuit électrique extérieur.

13/ - Biocapteur selon les revendications 4, 7, 8, 10 et 12, caractérisé en ce que la deuxième électrode (26) comprend une extrémité libre (27)  
10 s'étendant à distance et en regard de ladite face de réception (25) de la membrane semi-perméable (9) d'une pastille (6), et cette extrémité libre (27) présente une face inclinée s'étendant au moins sensiblement parallèlement à la face de réception (25) inclinée.

14/ - Biocapteur selon les revendications 4, 7, 8, 10 et 12, ou  
15 selon la revendication 13, caractérisé en ce que la deuxième électrode (26) s'étend au-dessus de la face de réception (25) et en saillie vers le bas par rapport à une face (42) du bâti (2) orientée vers le bas, de sorte que cette deuxième électrode (26) présente au moins une face libre (43) s'étendant vers le bas et orientée vers l'amont par rapport à l'inclinaison de la face de réception (25) de la pastille (6), et en ce qu'il  
20 comprend un puits d'alimentation (35) en solution liquide débouchant immédiatement à l'amont et en regard de la face libre (43) de la deuxième électrode (26), de sorte que la solution liquide est alimentée et déposée sur cette face libre (43) pour s'écouler vers le bas le long de la deuxième électrode (26) jusqu'à venir dans l'interstice séparant la deuxième électrode (26) et la face de réception (25)  
25 inclinée.

15/ - Biocapteur selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que les moyens (11, 12) de réception d'une pastille comprennent un pan incliné (11) orienté vers le haut, et des moyens (12) formant une butée de réception d'une pastille (6) en position basse extrême sur le pan incliné (11), en ce  
30 que les moyens (18, 37, 39) de connexion électrique comportent un plot (18) de contact électrique débouchant du pan incliné (11) et adapté pour venir en liaison électrique avec une portion (17) conductrice inférieure de la pastille (6) en place et



en butée sur le pan incliné (11), cette portion conductrice (17) étant en liaison électrique avec la première électrode (7), et en ce que le bâti (2) comprend un étrier (15) portant la deuxième électrode (26) au-dessus, en regard et à distance de ladite face de réception (25) de la membrane semi-perméable (9) d'une pastille (6) en place et en butée sur le pan incliné (11).

16/ - Biocapteur selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens (28) pour plaquer la pastille (6) contre le pan incliné (11).

17/ - Biocapteur selon l'une des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que le bâti (2) comprend un orifice (33) de récupération de la solution liquide disposé de façon à pouvoir récupérer la solution liquide s'écoulant de la face de réception (25) et communiquant avec une extrémité inférieure (3) du bâti.

18/ - Biocapteur selon l'une des revendications 12 à 17, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens (3) de montage du bâti (2) sur un récipient de récupération de la solution liquide.

19/ - Pastille de biocapteur électrochimique de mesure de la concentration d'un composé dans une solution liquide, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- une chambre de réactif (8) renfermant une quantité de composition biochimique liquide, dite composition réactive, et comportant une membrane semi-perméable (9) refermant la chambre de réactif (8) de façon à y retenir la composition réactive, cette membrane semi-perméable (9) présentant une face externe libre, dite face de réception (25), apte à recevoir une goutte de solution liquide séparée de la composition réactive par la membrane semi-perméable (9),
- une électrode, dite première électrode (7), placée au contact électrique de la composition réactive contenue dans la chambre de réactif (8), et des moyens (17) de connexion électrique de cette première électrode (7) avec un circuit électrique extérieur à la pastille (6).

20/ - Pastille selon la revendication 19, caractérisée en ce que la première électrode (7) présente une extrémité (19) débouchant dans la chambre

de réactif (8) à l'opposé d'une portion de la membrane semi-perméable (9) formant ladite face de réception (25).

21/ - Pastille selon l'une des revendications 19 ou 20, caractérisée en ce que la première électrode (7) forme un fond (19) de la chambre de réactif (8) refermée, à l'opposé de ce fond (19), par la membrane semi-perméable (9).

22/ - Pastille selon la revendication 21, caractérisée en ce que la chambre de réactif (8) est délimitée par le fond (19) formé par la première électrode (7) et par la membrane semi-perméable (9) s'étendant à partir du fond (19) et au-dessus du fond (19).

23/ - Pastille selon les revendications 21 et 22, caractérisée en ce qu'elle présente une gorge (20) en creux autour du fond (19) formé par la première électrode (7), cette gorge (20) étant adaptée pour recevoir un joint périphérique (21) bloquant la membrane semi-perméable (9) autour et au-dessus de ce fond (19).

24/ - Pastille selon l'une des revendications 19 à 23, caractérisée en ce que la première électrode (7) s'étend de façon à présenter une portion (17) débouchant à l'extérieur de la pastille (6) pour former des moyens (17) de connexion électrique avec un circuit électrique extérieur.

25/ - Pastille selon l'une des revendications 19 à 24, caractérisée en ce qu'elle comprend un corps (16) de matière synthétique électriquement isolante en forme générale de plaquette, et en ce que la première électrode (7) traverse l'épaisseur de ce corps (16).

26/ - Pastille selon l'une des revendications 19 à 25, caractérisée en ce qu'elle est en forme générale de disque.

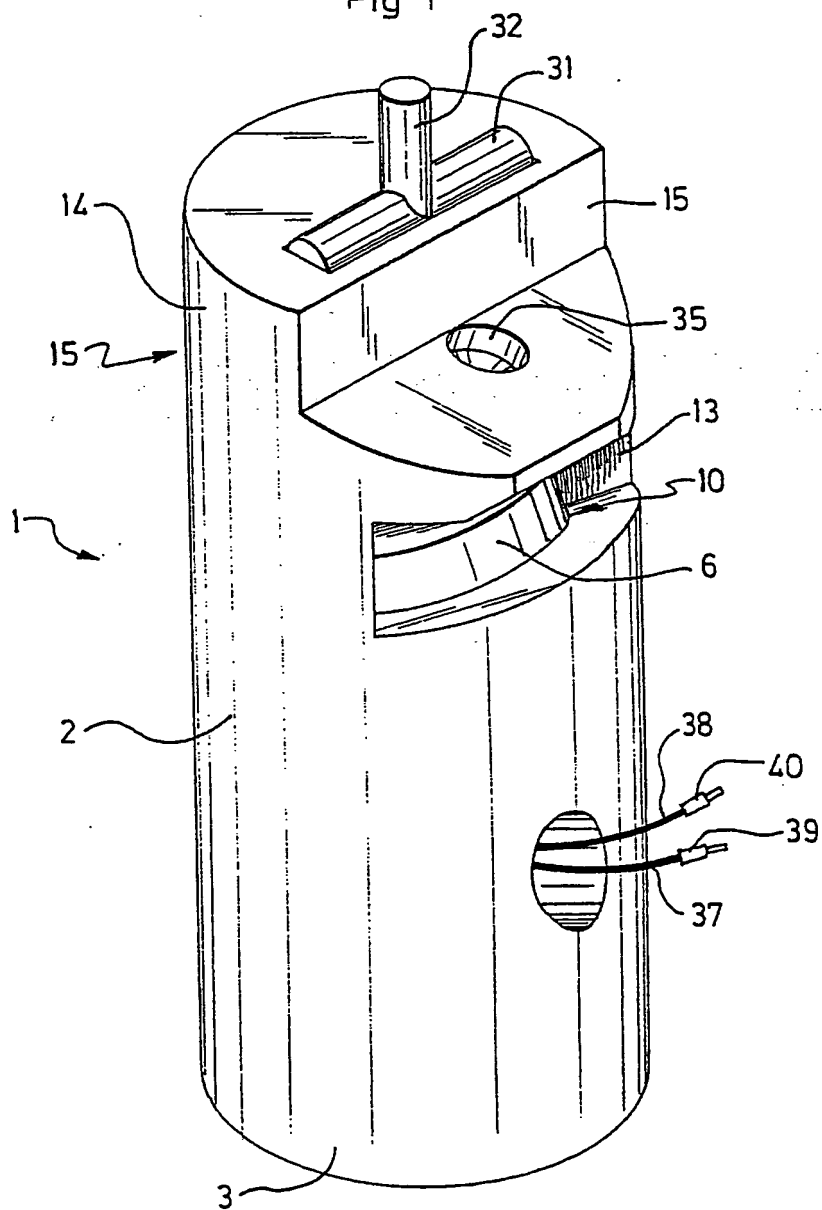
27/ - Pastille selon l'une des revendications 19 à 26, caractérisée en ce qu'elle présente une épaisseur comprise entre 2 mm et 10 mm et une dimension en longueur comprise entre 5 mm et 50 mm.

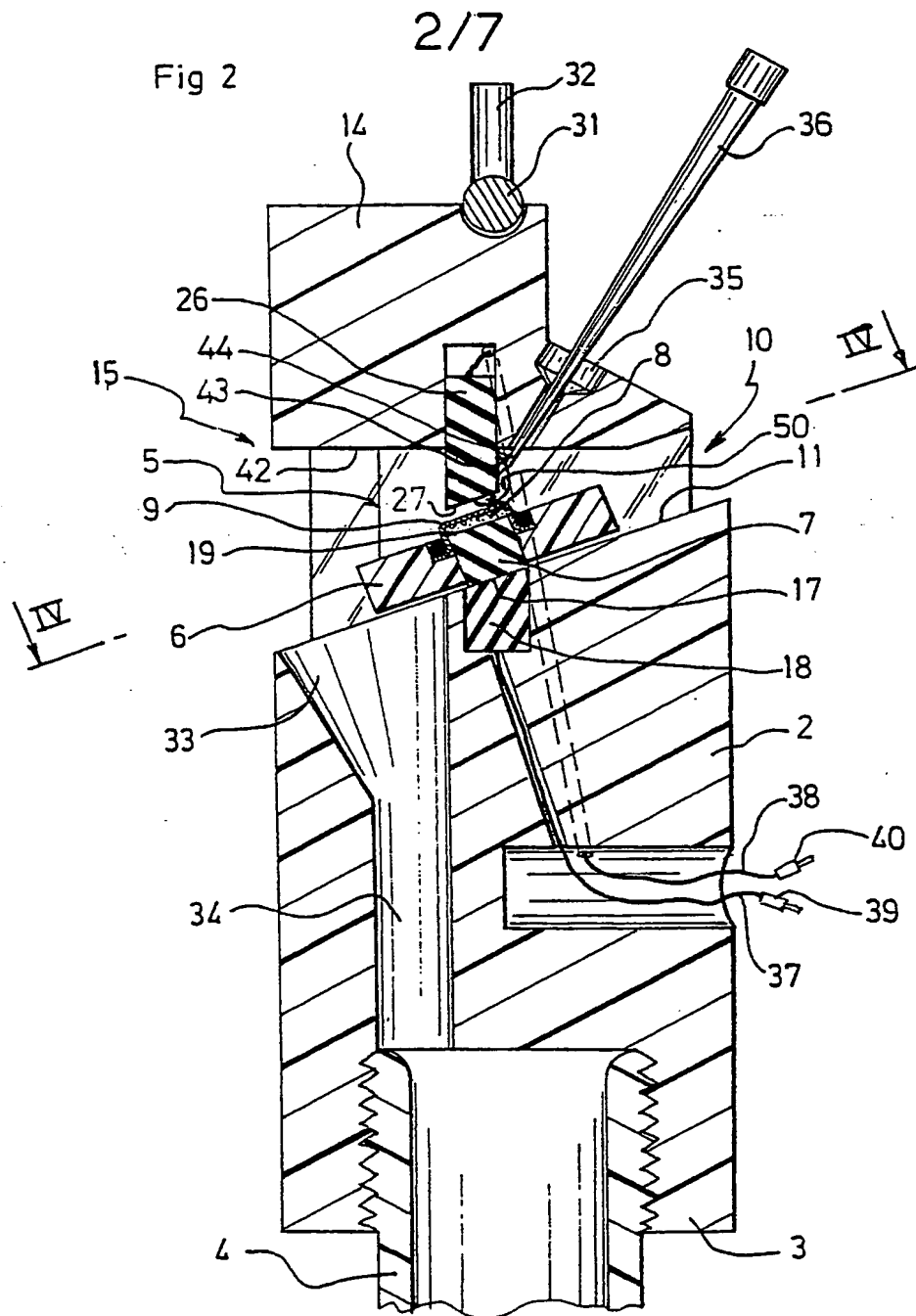
28/ - Pastille selon l'une des revendications 19 à 27, caractérisée en ce que la première électrode (7) présente une dimension radiale moyenne comprise entre 1 mm et 10 mm - notamment de l'ordre de 4 mm -.

29/ - Pastille selon l'une des revendications 19 à 28, caractérisée en ce que la composition réactive est une solution aqueuse enzymatique.

1/7

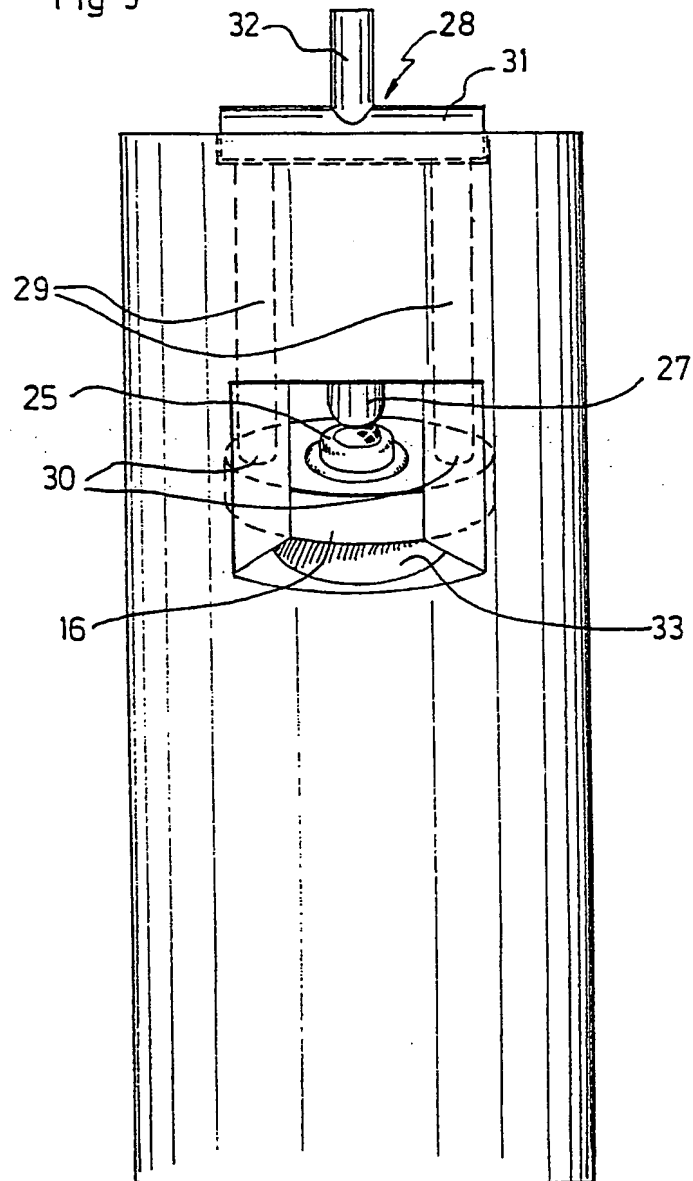
Fig 1





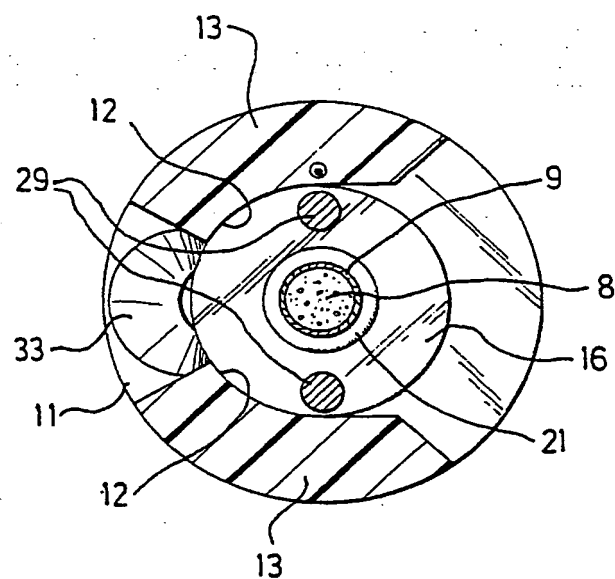
3/7

Fig 3



4/7

Fig 4



5/7

Fig 5

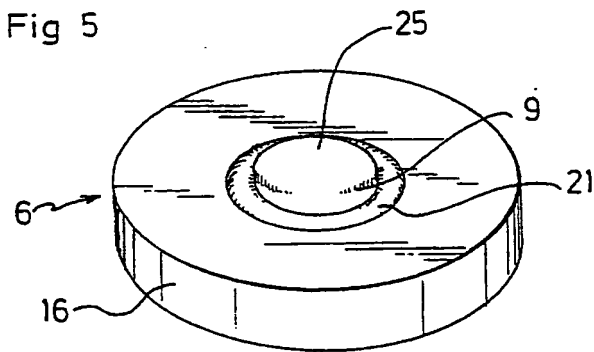


Fig 6a

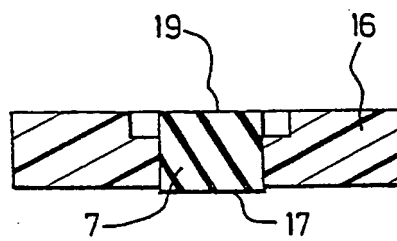


Fig 6b

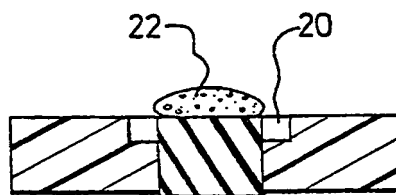
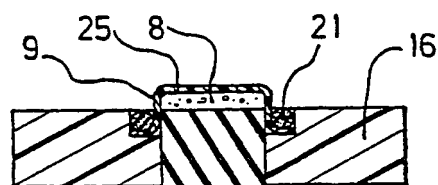


Fig 6c





6/7

Fig 7

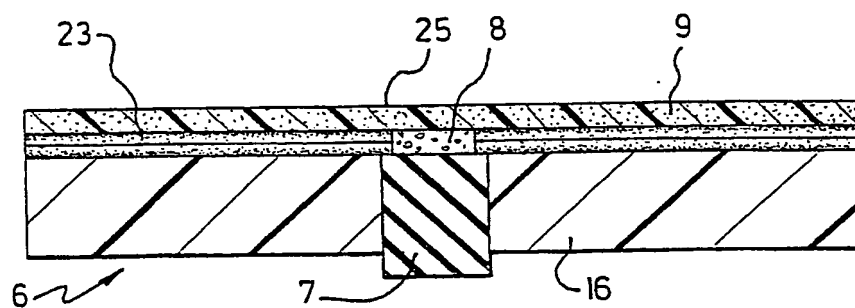
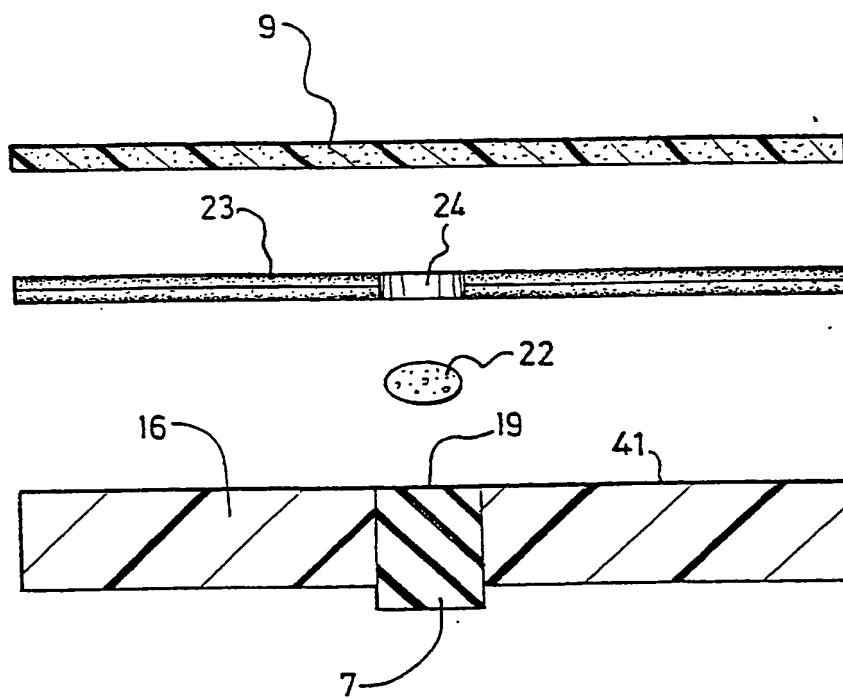


Fig 8



7/7  
Fig 9

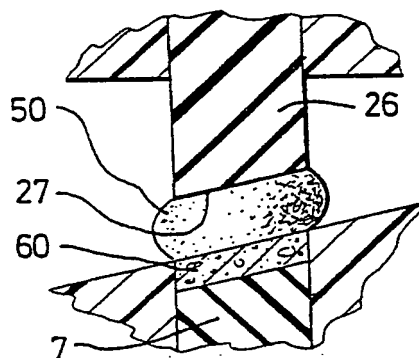


Fig 10

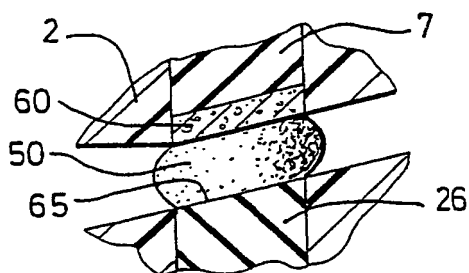
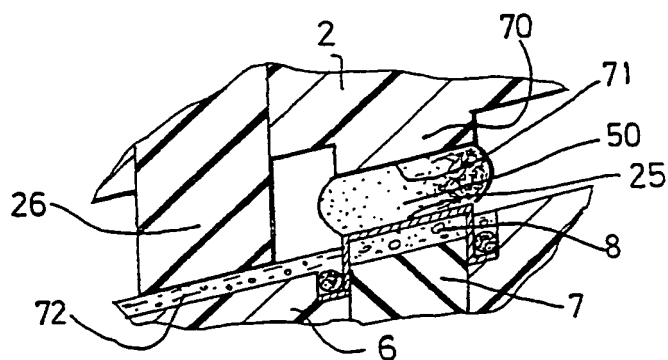


Fig 11



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01546

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C1201/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N C120

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 437 999 A (DIEBOLD ERIC R ET AL) 1 August 1995 (1995-08-01) column 8, line 15 - line 60 column 13, line 9 - line 26	1-11
A	US 5 711 862 A (ENDO HIDEKI ET AL) 27 January 1998 (1998-01-27) figure 5 column 2, line 47 - line 64 column 4, line 27 - line 65	19-29
A	EP 0 600 607 A (NAKANO VINEGAR CO LTD) 8 June 1994 (1994-06-08)	
A	US 5 208 147 A (KAGENOW HENRIK ET AL) 4 May 1993 (1993-05-04)	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 2000

Date of mailing of the international search report

05/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muñoz, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ternational Application No

PCT/FR 00/01546

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 90 00738 A (MARKWELL MEDICAL INST INC) 25 January 1990 (1990-01-25) -----	
A	EP 0 546 536 A (KYOTO DAIICHI KAGAKU KK) 16 June 1993 (1993-06-16) -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01546

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5437999	A	01-08-1995	CA	2183865 A	24-08-1995
			EP	0753051 A	15-01-1997
			JP	9509740 T	30-09-1997
			WO	9522597 A	24-08-1995
US 5711862	A	27-01-1998	JP	8247987 A	27-09-1996
EP 0600607	A	08-06-1994	JP	2974551 B	10-11-1999
			JP	7020089 A	24-01-1995
			JP	6300734 A	28-10-1994
			US	5726565 A	10-03-1998
			US	5909114 A	01-06-1999
US 5208147	A	04-05-1993	US	5114859 A	19-05-1992
WO 9000738	A	25-01-1990	US	4994167 A	19-02-1991
			AU	3970089 A	05-02-1990
			CA	1299653 A	28-04-1992
			EP	0423225 A	24-04-1991
			JP	3505783 T	12-12-1991
EP 0546536	A	16-06-1993	JP	5164724 A	29-06-1993
			DE	69222272 D	23-10-1997
			DE	69222272 T	19-03-1998
			US	5354447 A	11-10-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/01546

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C12Q1/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 G01N C12Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 437 999 A (DIEBOLD ERIC R ET AL) 1 août 1995 (1995-08-01) colonne 8, ligne 15 - ligne 60 colonne 13, ligne 9 - ligne 26 ---	1-11
A	US 5 711 862 A (ENDO HIDEKI ET AL) 27 janvier 1998 (1998-01-27) figure 5 colonne 2, ligne 47 - ligne 64 colonne 4, ligne 27 - ligne 65 ---	19-29
A	EP 0 600 607 A (NAKANO VINEGAR CO LTD) 8 juin 1994 (1994-06-08) ---	
A	US 5 208 147 A (KAGENOW HENRIK ET AL) 4 mai 1993 (1993-05-04) ---	
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 septembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/10/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Muñoz, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/01546

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	W0 90 00738 A (MARKWELL MEDICAL INST INC) 25 janvier 1990 (1990-01-25)	
A	EP 0 546 536 A (KYOTO DAIICHI KAGAKU KK) 16 juin 1993 (1993-06-16)	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

nde Internationale No

PCT/FR 00/01546

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5437999 A	01-08-1995	CA 2183865 A EP 0753051 A JP 9509740 T WO 9522597 A	24-08-1995 15-01-1997 30-09-1997 24-08-1995
US 5711862 A	27-01-1998	JP 8247987 A	27-09-1996
EP 0600607 A	08-06-1994	JP 2974551 B JP 7020089 A JP 6300734 A US 5726565 A US 5909114 A	10-11-1999 24-01-1995 28-10-1994 10-03-1998 01-06-1999
US 5208147 A	04-05-1993	US 5114859 A	19-05-1992
WO 9000738 A	25-01-1990	US 4994167 A AU 3970089 A CA 1299653 A EP 0423225 A JP 3505783 T	19-02-1991 05-02-1990 28-04-1992 24-04-1991 12-12-1991
EP 0546536 A	16-06-1993	JP 5164724 A DE 69222272 D DE 69222272 T US 5354447 A	29-06-1993 23-10-1997 19-03-1998 11-10-1994